

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. H. B. Wuermeling

Erste Untersuchungen zur Verteilung der EDTA-stabilen-Aktivität der Serumparaoxonase bei Maltesern

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Thomas Langer
aus
Gerolzhofen/Ufr.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. I. Wolf
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 20.02.1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	3
2. Problemstellung	11
3. Untersuchungsgang	12
3.1. Zusammensetzung der Probanden	12
3.2. Population der Insel Malta	15
3.3. Gewinnung des Serums	19
3.4. Lagerung und Transport der Serumproben	19
4. Methodik	20
4.1. Photometrische Messung der Paraoxonase- aktivität nach <u>KRISCH</u> (1968)	20
5. Auswertung	23
5.1. Darstellung der Aktivität der Serum- paraoxonase nach Hemmung mit 10^{-3} m EDTA im Gesamtkollektiv	32
5.2. Bewertung des Histogramms (Abb. 9)	36
5.3. Prüfung eines linearen Zusammenhangs zwi- schen den Variablen 'Alter' und 'EDTA- stabile Aktivität'	37
5.4. Überprüfung der Abhängigkeit der EDTA- stabilen Aktivität vom Geschlecht	37
5.4.1. Überprüfung eines Unterschiedes der EDTA- stabilen Aktivität zwischen der Gruppe 'Männer' und 'Frauen (gesamt)' mit Hilfe des 'Wilcoxon-Test'	40
5.4.2. Überprüfung eines Unterschiedes der EDTA- stabilen Aktivität zwischen der Gruppe 'Männer' und 'nicht-schwangere Frauen' mit Hilfe des 'Wilcoxon-Test'	40

5.4.3. Überprüfung eines Unterschiedes der EDTA-stabilen Aktivität zwischen der Gruppe 'Männer' und 'schwangere Frauen' mit Hilfe des 'Wilcoxon-Test'	41
5.4.4. Überprüfung eines Unterschiedes der EDTA-stabilen Aktivität zwischen der Gruppe 'nicht-schwangere Frauen' und 'schwangere Frauen' mit Hilfe des 'Wilcoxon-Test'	41
5.5. Überprüfung eines linearen Zusammenhangs zwischen den Variablen 'EDTA-stabile Aktivität' und 'Gesamtaktivität'	42
6. Ergebnisdiskussion	45
7. Zusammenfassung	48
8. Literatur	49

1. EINLEITUNG

Parathion (E 605, 0,0-Diäthyl-0-(p-nitrophenyl)-thio-phosphat) ist vor allem bekannt durch seinen Einsatz als Schädlingsbekämpfungsmittel in der Agrarwirtschaft und ist nicht zuletzt in Bezug auf seine Wirkungen von hohem pharmakologischen, toxikologischen und biologischen Interesse.

Parathion gehört zur Gruppe der Phosphorsäureester, ist aufgrund der Hemmung der Cholinesterase überaus toxisch und wird auch perkutan aufgenommen. Wie angesprochen, besitzt E 605 eine sehr starke insektizide Wirkung, aber auch humantoxische Wirkung. Hieraus resultiert ein Interesse von ärztlich-toxikologischer Seite, sind doch Intoxikationen akzidenteller, suizidaler und krimineller Genese mit E 605 relativ häufig. Der Wirkungsmechanismus von Parathion im Warmblüterorganismus ist gut bekannt (s. Abb. 1).

Das Wesen der Intoxikation besteht in einer Umwandlung des Parathions in Paraoxon (E 600, 0,0-Diäthyl-0-(p-nitrophenyl)-phosphat) durch Austausch des Schwefels gegen Sauerstoff. Die eigentliche toxische Wirkung geht also von E 600 aus, das zu einer irreversiblen Hemmung der Acetylcholinesterase führt, womit der Abbau des körpereigenen Acetylcholin verhindert wird. In der Folge vergiftet sich der Organismus gewissermaßen selbst. Man spricht von der "inneren Acetylcholinvergiftung". Abbildung 1 zeigt die bekannten Stoffwechselwege im Warmblüterorganismus.



Stoffwechsel von PARATHION im Warmblüter

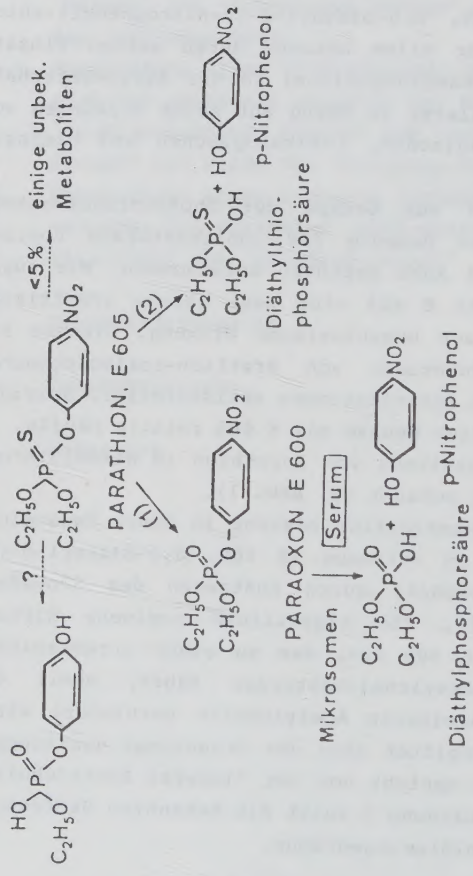
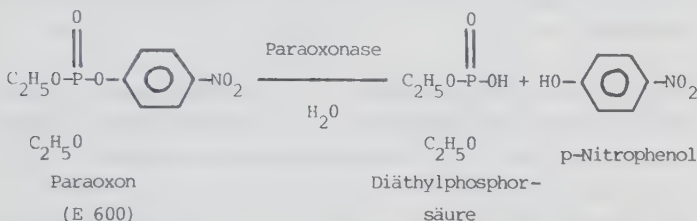


Abb. 1: Der Metabolismus von Parathion (E 605) im Warmblüter-organismus.
 (aus GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, 1978)

1953 fand ALDRIDGE im Serum verschiedener Tierarten ein Enzym in Form einer hydrolysierenden Esterase, das Paraoxon spaltete. Dieses Enzym war nach ALDRIDGE identisch mit der sog. A - Esterase und wurde "Paraoxonase" genannt.

Diese Paraoxonase katalysiert folgende Reaktion:



Ein Nachweis der Paraoxonase im menschlichen Serum gelang im Jahre 1960 durch ERDÖS und BOGGS.

KRISCH (1968) konnte durch einen photometrischen Test feststellen, daß hinsichtlich der Serumparaoxonaseaktivität zwei sich überlagernde Gruppen von Probanden bestehen.

Von KRISCH wurde für diese Tatsache ein genetischer Zusammenhang angenommen.

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. (1969) stellten verschieden hohe Grade der Cholinesteraserestaktivität fest, wobei drei Gruppen niedriger, mittlerer und hoher Aktivität ermittelt werden konnten. Die Ursache liegt in der Tatsache begründet, daß die Paraoxonase in unterschiedlichen Aktivitäten auftritt und daher Paraoxon bei Inkubation mit menschlichem Serum in unterschiedlichem Ausmaß hydrolisiert.

Nach GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. (1973) handelt es sich bei der menschlichen Serumparaoxonase um ein Enzym mit hoher Substratspezifität, das schon auf geringe Veränderungen am Substratmolekül reagiert.

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. (1973) ermittelten die Gruppengrenzen wie folgt:
niedrige Aktivität: ≤ 190 U/l
mittlere Aktivität: ≤ 350 U/l
hohe Aktivität : > 350 U/l

ZECH und ZÜRCHER (1974) ermittelten nach Untersuchungen mit der Serumparaoxonase eine zweigipflige Aktivitätsverteilung.

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. (1979) zeigten hingegen in einer Untersuchung an 800 Westdeutschen eine dreigipflige Aktivitätsverteilung im Verhältnis (niedrig : mittel : hoch) 57,9 : 31,6 : 6.

Familienuntersuchungen an 100 Familien mit 180 Kindern ergaben das Vorliegen eines 2 - Allele Modells mit intermediärem Erbgang als Ursache für diese Verteilung. Diese Ergebnisse machen es wahrscheinlich, daß der Polymorphismus der menschlichen Serumparaoxonase genetisch determiniert ist.

PLAYFER et al. (1976) zeigten an einem britischen und indischen Kollektiv dieselben Ergebnisse auf.

Bei anderen Volksgruppen (Malaien, Chinesen und Afrikanern) konnte diese bimodale Verteilung nicht nachgewiesen werden, vielmehr ließen die gefundenen Verteilungen an das Vorliegen weiterer Allele denken.

Im Serum existieren zwei Arten Paraoxon spaltender Aktivität. Die Reaktionsmöglichkeit des größeren Teils der Paraoxonase ist dabei von der Anwesenheit von Calcium-Ionen abhängig.

Natrium-Äthylen-diamin-tetraessigsäure (Na-EDTA) bindet die Ca^{++} -Ionen komplex und hemmt dadurch die Paraoxonase fast völlig in ihrer Fähigkeit, Paraoxon zu spalten.

Diese Tatsache wurde erstmals von ERDÖS und BOGGS (1961) festgestellt.

Wie HECHTEL (1980) nachwies, bewirkt die Anwesenheit von 10^{-3} M EDTA im Meßansatz nach KRISCH einen steilen Aktivitätsabfall der Paraoxonase bis auf einen durch EDTA nicht hemmbaren Anteil von etwa 20 - 45 U/l.

Die Restaktivität entspricht einem Enzym, das in seiner Reaktionsfähigkeit unabhängig von der Anwesenheit von Ca^{++} -Ionen funktioniert.

HECHTEL (1980) zeigte, daß sich bei Untersuchung von je fünf westdeutschen Personen mit niedriger, mittlerer und hoher Paraoxonaseaktivität nach der KRISCH-Methode durch Hemmung mit 10^{-3} M EDTA kein wesentlicher Unterschied in der Hemmbarkeit der drei Paraoxonasetypen ergibt.

OMURO (1980) ermittelte bei 35 Japanern den nicht EDTA hemmbaren Anteil der Serumparaoxonaseaktivität, wobei die Werte zwischen 2,3 und 35,7 U/l lagen.

Das in Abbildung 2 dargestellte Histogramm zu den Untersuchungen von OMURO bei Japanern zeigt eine annähernde Normalverteilung.

Die Untersuchungen von HIERONYMUS (1981) erbrachten bei 162 Vietnamesen EDTA-stabile Aktivitäten zwischen 5 und 55 U/l. Das in Abbildung 3 wiedergegebene Histogramm zeigt annähernde Normalverteilung.

WAMBACH (1983) zeigte bei 49 Türken EDTA-stabile Aktivitäten zwischen 0 und 48 U/l. Das Histogramm der Abbildung 4 zeigt eine eingipflige, leicht linksschiefe Verteilung.

Anzahl der
Probanden

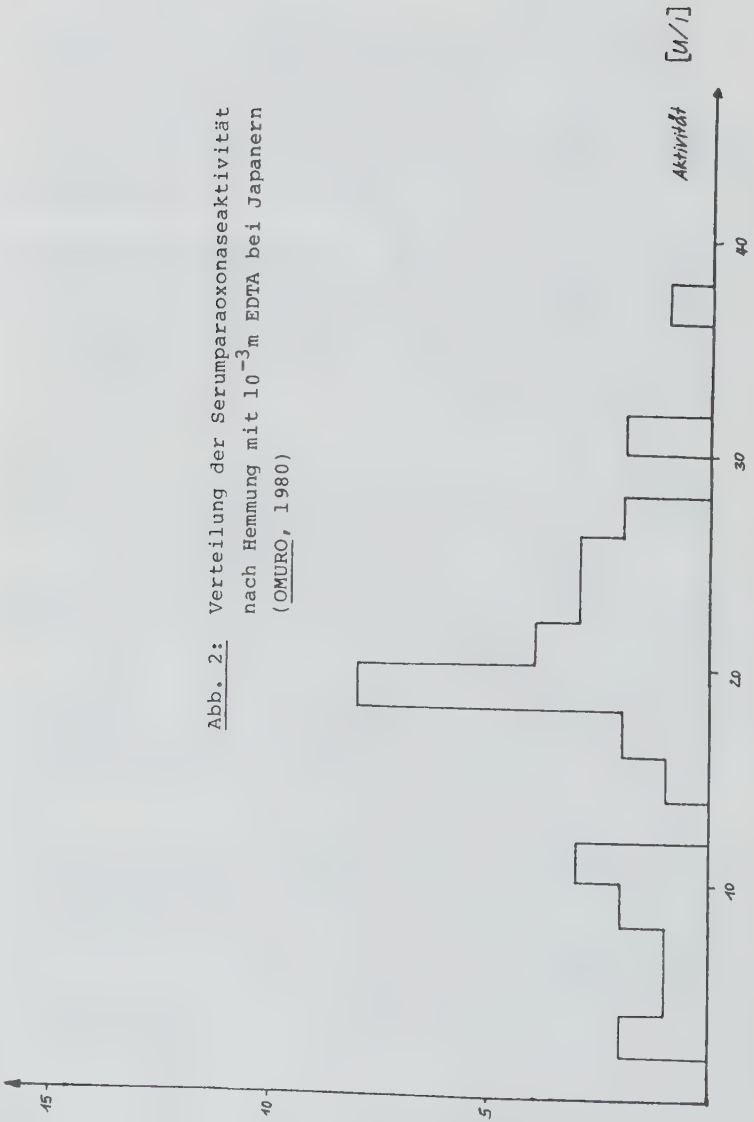


Abb. 2: Verteilung der Serumparaoxonaseaktivität
nach Hemmung mit 10^{-3} m EDTA bei Japanern
(OMURO, 1980)

Anzahl der
Personen

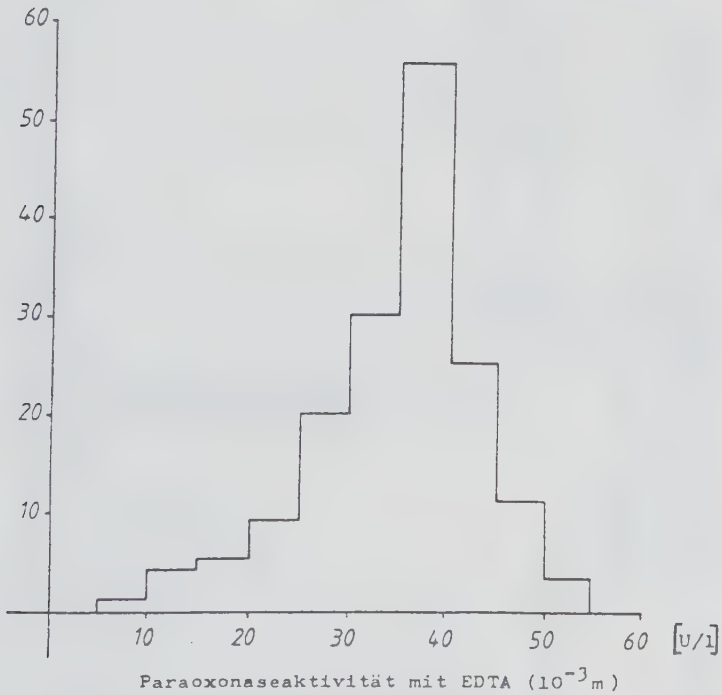
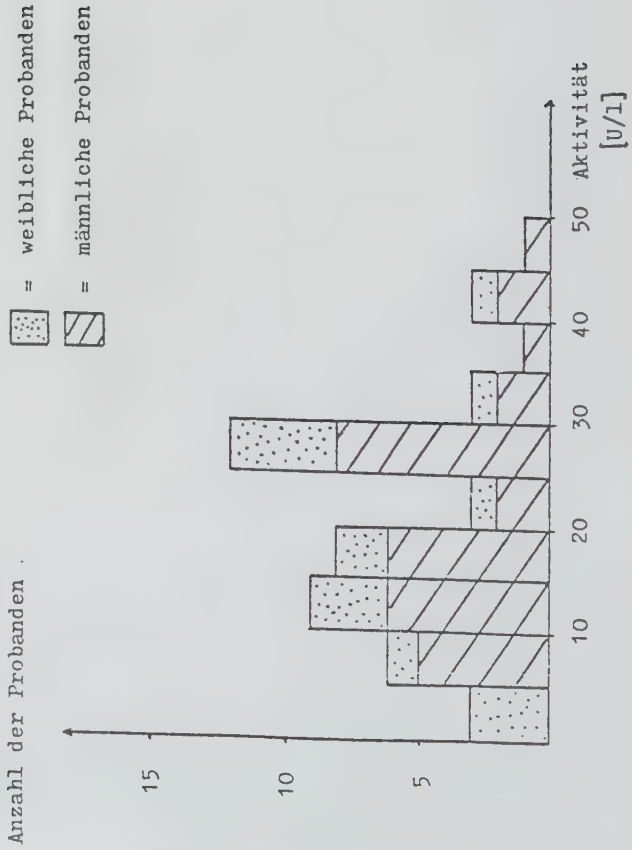


Abb. 3: Verteilung der Serumpaaxonaseaktivität nach
Hemmung mit 10^{-3} m EDTA bei Vietnamesen
(HIERONYMUS, 1981)

Abb. 4: Verteilung der Serumparaoxonaseaktivität nach Hemmung mit 10^{-3} m EDTA, einschließlich einer Differenzierung nach dem Geschlecht bei Türken (WAMBACH, 1983)



2. PROBLEMSTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit soll die Verteilung der Paraoxonaseaktivität nach Zusatz von 10^{-3} m EDTA bei Maltesern im Hinblick auf verschiedene Fragen untersucht werden.

Vergleichbare Fragestellungen wurden bisher lediglich bei Westdeutschen (HECHTEL, 1980), Japanern (OMURO, 1980), Vietnamesen (HIERONYMUS, 1981) und Türken (WAMBACH, 1983) erörtert.

Es erschien deshalb interessant, weitere ethnische Gruppen zu diesem Fragenkreis zu untersuchen, in diesem speziellen Fall ein maltesisches Kollektiv.

Erstmalig wird in der vorliegenden Arbeit der Vergleich der EDTA-stabilen Aktivitätsverteilung bei männlichen, weiblichen und weiblichen schwangeren Maltesern diskutiert.

Mit der Methode von KRISCH (1968) wurde die Serumpa-raoxonaseaktivität nach Zusatz von 10^{-3} m EDTA ermittelt. Dabei wird in einem kinetischen Test spektrophotometrisch gemessen, wie hoch sich die Extinktion des p-Nitrophenol nach einer definierten Zeit nach Vergiftung von Untersuchungsserum mit E 600 ergibt.

3. U N T E R S U C H U N G S G A N G

3.1. Zusammensetzung der Probanden

Insgesamt wurden 214 Malteser im Alter von 16 bis 69 Jahren untersucht.

Hiervon waren 141 Männer und 73 Frauen. Von diesen 73 Frauen waren 37 nicht-schwanger, 36 schwanger (ohne dabei Angaben über die Schwangerschaftswoche machen zu können).

Das Gesamtdurchschnittsalter lag bei 31,6 Jahren, das der männlichen Probanden bei 31,9 Jahren, das der weiblichen nicht-schwangeren bei 32,2 Jahren, das der schwangeren bei 29,9 Jahren. Die Werte liegen somit auf ungefähr gleichem Niveau.

Die Probanden waren, außer den Schwangeren, alle Blutspender der 'Blood Bank of Floriana' sowie der Blutbank des 'St. Luke's Hospital'.

Die schwangeren Probanden waren ambulante Vorsorgepatienten der gynäkologischen Abteilung des 'St. Luke's Hospital'.

Tabelle 1 und Abbildung 5 geben zahlenmäßig und graphisch Auskunft über die Altersstruktur des untersuchten maltesischen Gesamtkollektivs und seiner einzelnen Gruppen.

Tab. 1: Einteilung der untersuchten Malteser in Altersklassen unter Berücksichtigung des Geschlechts sowie des Bestehens einer Schwangerschaft; die Altersklassen umfassen jeweils 5 Jahre.

ALTERSKLASSEN	MÄNNER	FRAUEN _{ges.}	FRAUEN ₀	FRAUEN ₁	SUMME
Unter 15	0	0	0	0	0
15 bis unter 20	10	8	7	1	18
20 bis unter 25	34	15	8	7	49
25 bis unter 30	23	13	4	9	36
30 bis unter 35	31	14	5	9	45
35 bis unter 40	11	11	2	9	22
40 bis unter 45	16	5	4	1	21
45 bis unter 50	4	0	0	0	4
50 bis unter 55	5	4	4	0	9
55 bis unter 60	3	2	2	0	5
60 bis unter 65	2	1	1	0	3
65 bis unter 70	2	0	0	0	2
SUMME	141	73	37	36	214

'ges.' = gesamt

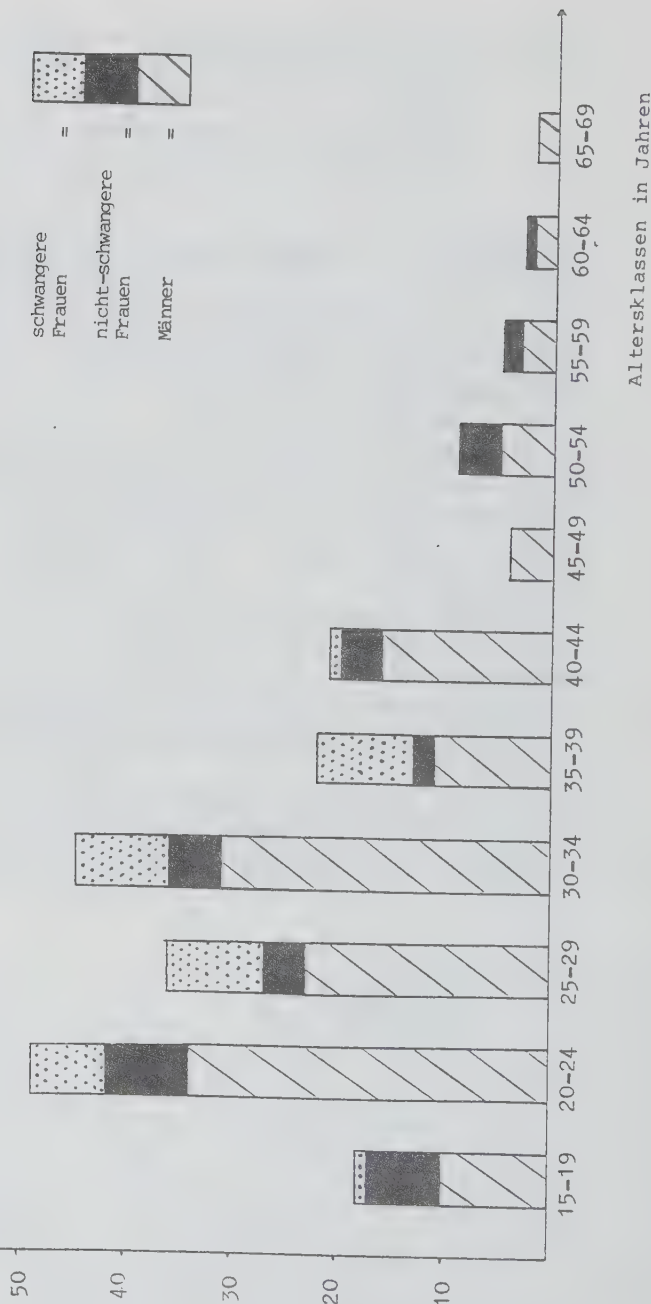
'0' = nicht-schwanger

'1' = schwanger

Anzahl der
Probanden

Abb. 5:

Histogramm zur Altersstruktur der Malteser unter Berücksichtigung des Geschlechts sowie des Bestehens einer Schwangerschaft



3.2. Population der Insel Malta

Die Republik Malta, über deren geographische Lage Abbildung 8 Auskunft gibt, besitzt 300 000 Einwohner, was eine Bevölkerungsdichte von 1000/qkm ergibt; 272 000 Menschen leben auf der Hauptinsel Malta und 28 000 Menschen auf der Insel Gozo.

Obwohl Malta über lange Zeiträume hin unter fremder Herrschaft stand, sind die Malteser weit weniger ein Mischvolk, als man es erwarten sollte. Der Grund dafür dürfte in der Tatsache begründet liegen, daß die Insel selten 'besetzt', sondern meist nur von außen verwaltet wurde. So konnte sich der Malteser relativ frei entwickeln, da die Bevölkerung der Insel durch die Besetzungen nicht entscheidend verändert wurde.

Es handelt sich bei dem untersuchten maltesischen Kollektiv um Angehörige der mediterraniden Rasse, die wiederum der europäischen Großrasse zuzuordnen ist.

Zu den Hauptmerkmalen der Mediterraniden zählen der mäßige, grazile Wuchs, die Langschädlichkeit, das schmale Gesicht, sowie die dunkle Pigmentation. Das Verbreitungsgebiet der mediterranen Rasse ist aus Abbildung 6 ersichtlich. Ein typischer Mediterraner ist in Abbildung 7 dargestellt.



Abb. 6: Vorwiegende Rassen in Europa (aus B. LUNDMANN,
Geographische Anthropologie Stuttgart 1967)

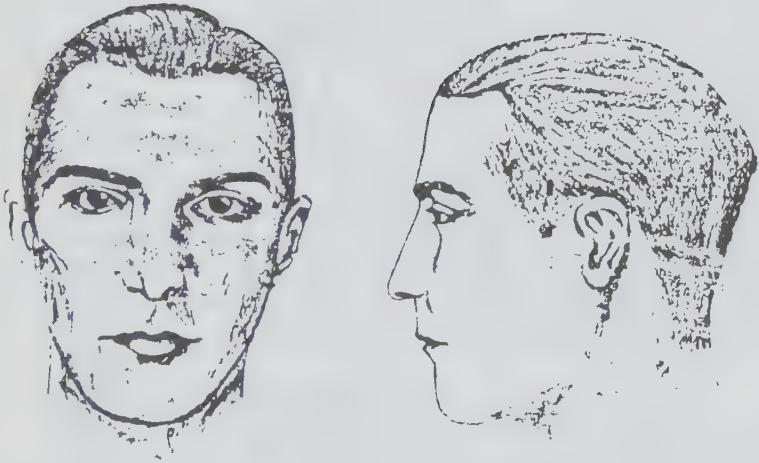


Abb. 7: (West-) Mediterraner Typ (aus B. LUNDMANN,
Geographische Anthropologie Stuttgart 1967)



Abb. 8: Die geographische Lage Maltas
(aus POLYGLOTT, Reiseführer Malta, München 1980)

3.3. Gewinnung des Serums

Bei allen Probanden der Blutbanken konnte nach der Blutspende aus derselben Punktionsstelle Blut gewonnen werden. Den schwangeren Probanden wurde mit Serummonovetten Blut aus einer Armvene entnommen. Nach Eintreten der Gerinnung wurde durch 20-minütiges Zentrifugieren mit 1800 U/min das Serum abgetrennt.

3.4. Lagerung und Transport der Serumproben

Die Serumproben wurden bis zur Abreise bei -20°C tiefgefroren. Auf dem Flugtransport von Malta nach München und weiter im PKW nach Erlangen wurden die Proben in Styroporbehältern zusammen mit in den festen Zustand überführtem Kohlendioxid gefroren aufbewahrt. Die Proben wurden bei Ankunft in Erlangen weiter bei -20°C gehalten und erst jeweils am Tage der Messung aufgetaut.

OMURO (1980) und andere Autoren zeigten, daß bezüglich der Mittelwerte der Paraoxonaseaktivitäten keine auffälligen Aktivitätsunterschiede zwischen zuvor eingefrorenen und nicht eingefrorenen Seren bestehen.

4. M E T H O D I K

4.1. Photometrische Messung der Paraoxonaseaktivität nach KRISCH (1968)

Im folgenden wird die Versuchsbeschreibung zur Ermittlung der Serumparaoxonaseaktivität nach Zusatz von EDTA dargelegt. Bei allen 214 Versuchspersonen wurde auf die gleiche Weise verfahren.

Die jeweiligen Gewichtsmengen wurden auf einer Analysenwaage abgewogen.

Bei der Herstellung der einzelnen Lösungen war jeweils auf ein genaues Mischen mittels Magnetrührer zu achten. Die pH-Einstellungen der Lösungen wurden mit einem pH-Meter geprüft.

Lösungen

EDTA-0,1 M-Glycin-Natronlauge-Puffer (pH 11,2)

5,844 g NaCl, 7,507 g Glycin und
292 mg EDTA werden auf etwa 900 ml aqua
dest. gelöst.

Mit 0,1 n NaOH-Lösung wird die EDTA-Glycin-
NaCl-Lösung bei 25°C bis zu einem pH von
11,2 titriert. Anschließend wird die Ge-
samtlösung mit aqua dest. auf 1000 ml auf-
gefüllt.

Trispuffer (pH 8,0)

12,114 g Tris (Tris-hydroxymethyl-amino-methan) werden in etwa 900 ml aqua dest. gelöst und dann mit 1 n HCl bei 25°C auf pH 8,0 eingestellt.

Anschließend wird die Lösung mit aqua dest. auf 1000 ml aufgefüllt.

E 600-Stammlösung

(1,2 10^{-2} M in 0,1 M Trispuffer pH 8,0)

0,26 ml Paraoxon-Konzentrat werden mit Trispuffer (pH 8,0) auf 100 ml aufgefüllt. Exaktes Mischen erfolgt hier im Ultraschallbad.

E 600-Gebrauchslösung

Die E 600-Stammlösung wird mit aqua dest. 1 : 5 verdünnt, d.h. es werden z.B. 10 ml Stammlösung in 50 ml Meßkolben pipettiert und mit aqua dest. auf 50 ml aufgefüllt.

Serumverdünnung

Vor der Messreihe werden jeweils 5 Serumproben aufgetaut und mit 0,9%iger NaCl-Lösung verdünnt, d.h. es wird z.B. 1 ml Serum mit 4 ml 0,9%iger NaCl-Lösung gemischt.

Die Lösungen werden in entsprechenden, zur Messung notwendigen Mengen in Reagenzgläsern im Wasserbad auf 25°C gebracht.

Ansatz zur Messung

In Reagenzgläschen wird pipettiert:

3,3 ml EDTA-Glycin-NaOH-Puffer (pH 11,2)

0,5 ml 1 : 5 Serumverdünnung

1,0 ml E 600 Gebrauchslösung

Nach zügigem Durchmischen mit einem elektrischen Rüttler wird eine Küvette (Schichtdicke 1 cm) mit dem Ansatz gefüllt und sofort in den Strahlengang des Photometers gebracht.

Zur Auswertung gelangt die Extinktionsdifferenz 180 sec. minus 30 sec.

Die Extinktion wird am Digitalphotometer bei 450 nm und $t = 25^{\circ}\text{C}$ abgelesen.

Für die Ermittlung des Leerwertes wird unter entsprechenden Bedingungen statt Serum 0,9%ige NaCl-Lösung verwendet. Dieser Wert wird vom Meßwert abgezogen.

Berechnung

Zur Umrechnung der Extinktionsdifferenzen in nMol wird der molare Extinktionskoeffizient von p-Nitrophenol (in EDTA-0,1 M-Glycinpuffer pH 11,2) bei 405 nm =

$18,05 \cdot 10^6 \text{ cm}^2 \cdot \text{Mol}^{-1}$ verwendet.

10 nMol p-Nitrophenol gelöst in 1 ml EDTA-

0,1 M-Glycinpuffer hätten danach bei $d = 1 \text{ cm}$ und $\lambda = 405 \text{ nm}$ eine Extinktion von 0,1805.

Unter weiterer Berücksichtigung der Serumverdünnung (Umrechnung auf ml Serum durch Multiplikation mit 10), der Meßzeit (Umrechnung auf 1 min. durch Division durch 2,5) und des Ansatzvolumens ($= 4,8 \text{ ml}$, Multiplikation mit 4,8) errechnet sich die Aktivität nach folgender Formel:

$$\begin{aligned}\text{Aktivität} &= \frac{\Delta E \cdot 10 \cdot 4,8 \cdot 10}{0,1805 \cdot 2,5} \\ &= \Delta E \cdot 1063 \text{ (U/l)};\end{aligned}$$

5. A U S W E R T U N G

Tabelle 2 zeigt zur besseren Übersicht die Ergebnisse der Untersuchungen der EDTA-stabilen Aktivität bei allen 214 Probanden des maltesischen Kollektives nach steigender Aktivität geordnet. Weiterhin werden die Werte der Serumparaoxonaseaktivität ohne Zusatz von EDTA einbezogen, da dies zum Vergleich von Interesse erschien (siehe dazu M. SCHIMMEL, Dissertation in Vorbereitung).

Die Meßwerte werden wie folgt geordnet:

Auflistung der Meßwerte der EDTA-stabilen Aktivität nach steigender Aktivität, der Werte der Gesamtaktivität (= ohne Zugabe von EDTA) sowie die durch 10^{-3} EDTA-Zugabe gehemmte Aktivität (darunter versteht man die Differenzaktivität der beiden Variablen 'Gesamtaktivität' und 'EDTA-stabile-Aktivität' (= hemmbare Aktivität). Sämtliche Aktivitäten haben als Einheit [U/l]. Schließlich weisen die Buchstaben 'm' (= männlich) und 'w' (= weiblich) auf das Geschlecht hin; bei den Frauen beziehen sich die Ziffern '0' und '1' auf das Vorliegen einer Schwangerschaft (0 = nicht-schwanger, 1 = schwanger).

Tab. 2: Zusammenstellung der Meßergebnisse der Serum-
paraoxonaseaktivität bei Maltesern bezüglich
der Variablen 'EDTA-stabile-Aktivität', 'Ge-
samtaktivität' und 'hemmbare Aktivität' so-
wie Angaben zu Alter, Geschlecht und Vorlie-
gen einer Schwangerschaft
(m = männlich; w = weiblich;
0 = nicht-schwanger; 1 = schwanger)

FALL- NR.	ALTER i.J.	GE- SCHLECHT	SCHWAN- GER	EDTA- STAB. AKT. [U/l]	GESAMT- AKTI- VITÄT [U/l]	HEMMBARE AKTI- VITÄT [U/l]
1	36	w	1	7,4	34,5	27,1
2	24	w	1	8,5	36,1	27,6
3	26	w	1	8,5	149,2	140,7
4	60	w	0	9,0	26,0	17,0
5	30	w	1	9,0	263,6	254,6
6	31	w	1	10,1	65,9	55,8
7	23	w	0	10,6	345,5	334,9
8	17	w	0	10,6	154,7	144,1
9	32	w	1	11,2	49,4	38,2
10	23	m		11,2	44,1	32,9
11	31	m		11,7	46,2	34,5
12	29	w	1	11,7	253,0	241,3
13	18	w	0	12,2	38,8	26,6
14	45	m		12,2	34,0	21,8
15	25	m		13,3	48,9	35,6
16	17	w	0	13,3	50,5	37,2
17	24	w	1	13,3	211,0	197,7
18	20	m		13,4	53,1	39,7
19	36	w	1	13,8	45,7	31,9
20	30	m		13,8	371,0	357,2
21	42	w	1	14,3	146,2	131,9
22	31	w	0	14,9	27,6	12,7

Tab. 2: Fortsetzung von S. 24

FALL- NR.	ALTER i.J.	GE- SCHLECHT	SCHWAN- GER	EDTA- STAB. AKT. [U/l]	GESAMT- AKTI- VITÄT [U/l]	HEMMBARE AKTI- VITÄT [U/l]
23	21	w	0	14,9	34,0	19,1
24	36	w	1	14,9	54,7	39,8
25	58	m		15,4	49,4	34,0
26	38	w	1	15,4	74,9	59,5
27	30	w	1	15,4	214,2	198,8
28	39	w	1	15,4	217,4	202,0
29	32	w	1	15,4	257,4	242,0
30	23	w	0	15,9	43,1	27,2
31	50	m		15,9	52,6	36,7
32	24	w	0	15,9	53,1	37,2
33	22	m		17,0	49,9	32,9
34	38	w	1	17,5	48,4	30,9
35	26	m		17,5	53,2	35,7
36	43	w	0	18,1	244,5	226,4
37	22	w	1	18,6	43,6	25,0
38	19	m		18,6	164,7	146,1
39	19	w	1	18,6	242,4	223,8
40	31	m		19,1	59,5	40,4
41	34	w	1	19,1	76,5	57,4
42	43	w	0	19,6	163,7	144,1
43	54	w	0	20,2	34,5	14,3
44	36	w	1	20,2	214,2	194,0
45	25	m		20,2	234,9	214,7
46	28	w	1	21,3	53,7	32,4
47	33	w	1	21,3	179,6	158,3
48	25	w	1	21,8	45,7	23,9
49	29	w	1	21,8	64,8	43,0
50	20	w	0	21,8	141,9	120,1
51	23	m		21,8	275,8	254,0

Tab. 2: Fortsetzung von S. 25

FALL- NR.	ALTER i.J.	GE- SCHLECHT	SCHWAN- GER	EDTA- STAB. AKT. [U/l]	GESAMT- AKTI- VITÄT [U/l]	HEMMBARE AKTI- VITÄT [U/l]
52	53	m		22,3	63,2	40,9
53	25	w	1	22,3	210,5	188,2
54	28	m		22,8	183,9	161,1
55	53	m		23,4	64,8	41,4
56	20	m		23,9	35,6	11,7
57	22	m		23,9	53,7	29,8
58	26	w	1	23,9	69,0	45,1
59	25	w	1	24,4	60,6	36,2
60	21	m		25,5	54,7	29,2
61	22	w	1	25,5	225,3	199,8
62	51	m		26,0	56,3	30,3
63	54	w	0	26,0	60,0	34,0
64	21	m		26,6	58,5	31,9
65	29	w	0	26,6	63,2	36,6
66	30	m		26,6	216,3	189,7
67	28	w	1	27,1	58,5	31,4
68	31	m		27,1	61,1	34,0
69	26	m		27,1	61,1	34,0
70	20	w	1	27,1	74,4	47,3
71	38	m		27,6	57,1	29,5
72	24	m		27,6	74,9	47,3
73	44	w	0	27,6	154,7	127,1
74	19	m		27,6	266,3	238,7
75	31	m		27,6	266,8	239,2
76	69	m		28,2	68,0	39,8
77	35	m		28,2	150,4	122,2
78	19	m		28,2	166,5	138,3
79	42	m		28,7	53,7	25,0
80	41	m		28,7	54,2	25,5

Tab.2: Fortsetzung von S. 26

FALL- NR.	ALTER i.J.	GE- SCHLECHT	SCHWAN- GER	EDTA- STAB. AKT. [U/l]	GESAMT- AKTI- VITÄT [U/l]	HEMMBARE AKTI- VITÄT [U/l]
81	23	w	0	28,7	73,3	44,6
82	34	m		28,7	154,1	125,4
83	32	m		29,2	54,7	25,5
84	33	m		29,2	188,7	159,5
85	38	m		29,2	196,1	166,9
86	43	m		29,2	212,6	183,4
87	27	m		29,7	73,3	43,6
88	31	w	1	29,8	64,8	35,0
89	40	m		29,8	65,4	35,6
90	46	m		29,8	68,0	38,2
91	60	m		29,8	253,0	223,2
92	54	w	0	30,3	68,0	37,7
93	59	w	0	30,3	237,6	207,3
94	31	m		30,3	352,9	322,6
95	30	w	0	30,8	81,3	50,5
96	43	m		30,8	166,4	135,6
97	32	m		30,8	355,6	324,8
98	44	m		31,1	52,6	21,5
99	31	m		31,3	259,9	228,6
100	32	m		31,4	54,2	22,8
101	38	w	1	31,4	60,1	28,7
102	21	w	0	31,4	60,6	29,2
103	45	m		31,4	60,6	29,2
104	24	m		31,4	145,6	114,2
105	34	w	1	31,4	149,3	117,9
106	30	m		31,9	56,9	25,0
107	28	m		31,9	60,1	28,2
108	57	w	0	31,9	77,6	45,7
109	34	m		31,9	132,8	100,9

Tab. 2: Fortsetzung von S. 27

FALL- NR.	ALTER i.J.	GE- SCHLECHT	SCHWÄN- GER	EDTA- STAB. AKT. [U/l]	GESAMT- AKTI- VITÄT [U/l]	HEMMBARE AKTI- VITÄT [U/l]
110	20	m		32,4	68,6	36,2
111	25	w	0	32,4	80,8	48,4
112	32	m		32,4	84,5	52,1
113	24	m		32,9	82,4	49,5
114	26	m		33,5	79,7	46,2
115	24	m		33,5	258,8	225,3
116	36	w	1	34,0	169,0	135,0
117	23	w	1	34,0	174,3	140,3
118	40	m		34,4	174,3	139,9
119	25	m		34,5	74,4	39,9
120	30	m		34,5	74,9	40,4
121	26	m		34,5	225,3	190,8
122	34	m		34,5	332,7	298,2
123	31	w	1	35,0	60,6	25,6
124	26	m		35,1	63,8	28,7
125	34	m		35,1	71,2	36,1
126	23	m		35,1	218,4	183,3
127	31	m		35,1	257,2	222,1
128	23	m		35,6	85,0	49,4
129	19	m		35,6	90,3	54,7
130	25	m		35,6	92,0	56,4
131	38	m		35,6	236,0	200,4
132	35	m		36,1	70,2	34,1
133	26	m		36,7	59,0	22,3
134	34	m		36,7	177,5	140,8
135	21	m		37,2	51,5	14,3
136	30	m		37,2	68,0	30,8
137	57	m		37,2	68,0	30,8
138	50	w	0	37,2	459,8	422,6

Tab. 2: Fortsetzung von S. 28

FALL- NR.	ALTER i.J.	GE- SCHLECHT	SCHWAN- GER	EDTA- STAB. AKT. [U/l]	GESAMT- AKTI- VITÄT [U/l]	HEMMBARE AKTI- VITÄT [U/l]
139	20	m		37,7	53,7	16,0
140	60	m		37,7	67,5	29,8
141	34	m		37,7	139,8	102,1
142	24	m		37,7	204,1	166,4
143	30	w	0	37,7	332,7	295,0
144	34	m		38,3	69,6	31,3
145	42	m		38,3	85,6	47,3
146	44	m		38,3	158,4	120,1
147	27	m		38,3	197,2	158,9
148	34	m		38,3	205,7	167,4
149	30	m		38,8	61,1	22,8
150	18	w	0	38,8	65,4	26,6
151	23	m		38,8	76,0	37,2
152	18	m		38,8	78,1	39,3
153	56	m		38,8	194,5	155,7
154	41	m		38,8	222,7	183,9
155	41	m		38,8	258,3	219,5
156	26	m		38,8	258,3	219,5
157	21	m		39,3	64,3	25,0
158	44	w	0	39,3	64,8	25,5
159	33	w	0	39,3	83,4	44,1
160	16	w	0	39,3	135,0	95,7
161	35	w	0	39,9	57,9	18,0
162	24	m		39,9	89,8	49,9
163	20	w	0	39,9	152,5	112,6
164	39	w	0	40,0	156,8	116,8
165	23	m		40,4	61,1	20,7
166	30	w	0	40,4	139,2	98,8
167	31	m		40,4	174,3	133,9

Tab. 2: Fortsetzung von S. 29

FALL- NR.	ALTER i.J.	GE- SCHLECHT	SCHWAN- GER	EDTA- STAB. AKT. [U/l]	GESAMT- AKTI- VITÄT [U/l]	HEMMBARE AKTI- VITÄT [U/l]
168	17	w	0	40,4	184,9	144,5
169	42	m		40,4	223,2	182,8
170	27	m		40,9	86,6	45,7
171	44	m		40,9	95,7	54,8
172	24	m		40,9	228,0	187,1
173	24	m		40,9	254,0	213,1
174	24	m		40,9	254,0	213,1
175	23	m		41,0	139,2	98,2
176	19	m		42,0	74,9	32,9
177	38	m		42,0	77,1	35,1
178	38	m		42,0	230,1	188,1
179	31	m		42,0	264,7	222,7
180	26	m		42,0	350,8	308,8
181	18	m		42,5	69,1	26,6
182	31	m		42,5	80,8	38,3
183	24	m		42,5	82,9	40,4
184	29	m		42,5	239,7	197,2
185	21	m		43,0	70,7	27,7
186	22	m		43,0	178,0	135,0
187	18	w	0	43,0	184,9	141,9
188	39	m		43,1	178,6	135,5
189	27	m		43,6	83,9	40,3
190	36	m		43,6	88,8	45,2
191	19	m		43,6	162,1	118,5
192	26	m		43,6	170,1	126,5
193	48	m		44,1	174,3	130,2
194	18	m		44,1	216,3	172,2
195	25	w	0	44,3	77,6	33,3
196	35	m		44,6	203,0	158,4

Tab. 2: Fortsetzung von S. 30

FALL- NR.	ALTER i.J.	GE- SCHLECHT	SCHWAN- GER	EDTA- STAB. AKT. [U/l]	GESAMT- AKTI- VITÄT [U/l]	HEMMBARE AKTI- VITÄT [U/l]
197	18	m		44,7	85,6	40,9
198	22	m		45,7	71,7	26,0
199	28	m		45,7	249,3	203,6
200	24	m		46,2	265,2	219,0
201	20	m		46,2	361,4	315,2
202	21	m		46,4	73,3	26,9
203	42	m		46,8	64,3	17,5
204	51	m		47,8	252,5	204,7
205	69	m		48,4	80,8	32,4
206	34	m		48,9	181,8	132,9
207	21	m		50,5	213,7	163,2
208	28	w	0	51,0	77,6	26,6
209	29	m		51,0	213,1	162,1
210	37	m		51,6	88,6	37,0
211	40	m		52,1	243,4	191,3
212	29	m		53,7	89,8	36,1
213	24	m		53,7	94,1	40,4
214	23	m		54,2	79,7	25,5
215	40	m		61,1	393,8	332,7

5.1. Darstellung der Aktivität der Serumparaoxonase nach Hemmung mit 10^{-3} m EDTA im Gesamtkollektiv

Wie bereits in der Einleitung angesprochen, zeigte HECHTEL (1980), daß die Anwesenheit von 10^{-3} m EDTA im Meßansatz nach KRISCH einen steilen Aktivitätsabfall der Paraoxonase zur Folge hat, verursacht durch die Entstehung eines Chelatkomplexes von Ca^{++} .

Im speziellen Fall des maltesischen Kollektives konnte nach Zugabe von 10^{-3} m EDTA ein Rückgang der Aktivität auf durchschnittlich 31,3 U/l festgestellt werden. Als niedrigster Wert wurde 7,4 U/l, als höchster Wert 61,1 U/l ermittelt.

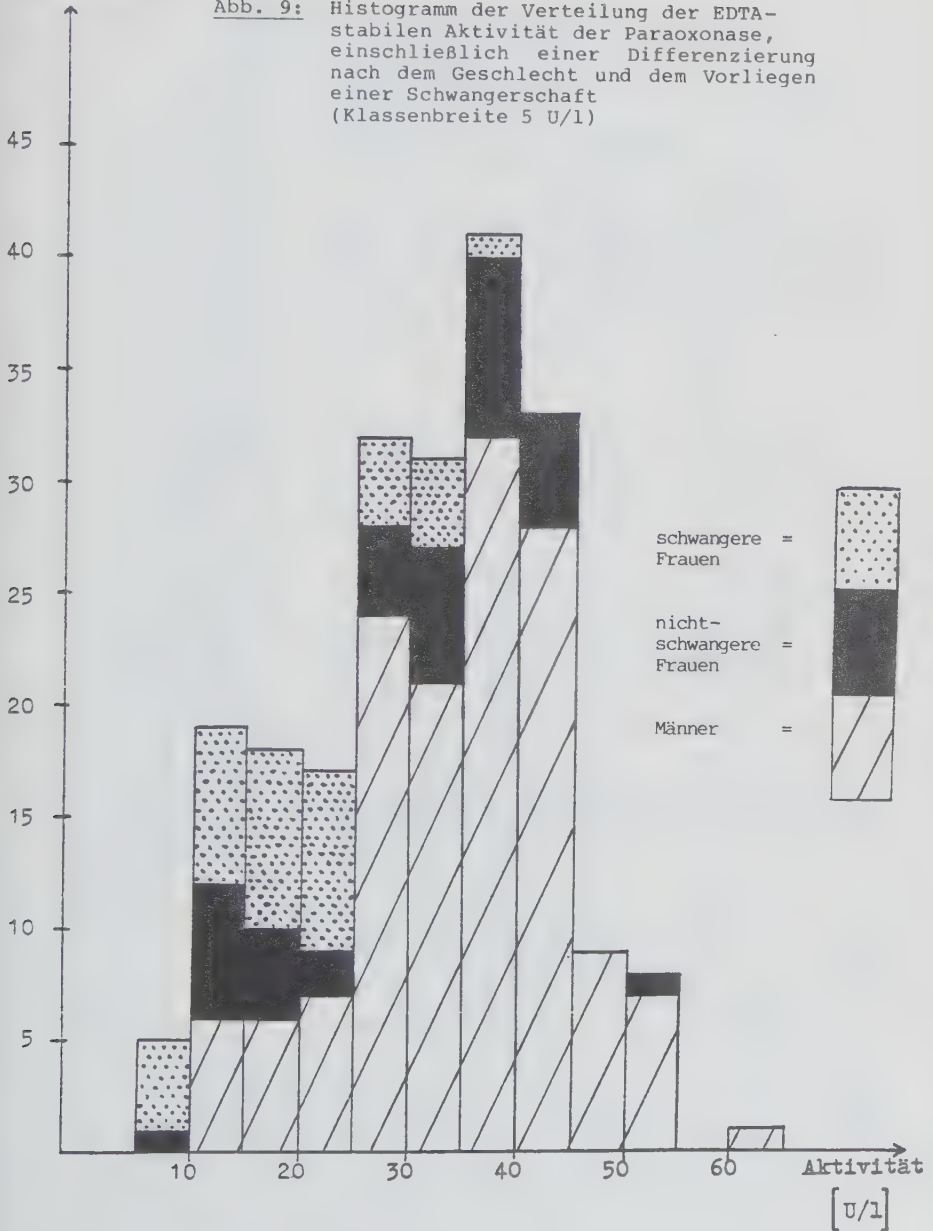
In Abbildung 9 ist das Histogramm der Aktivitätsverteilung der EDTA-stabilen Aktivität dargestellt. Darin wird zweckmäßigerweise eine Differenzierung nach dem Geschlecht sowie nach den Kriterien 'schwanger' und 'nicht-schwanger' vorgenommen.

In Tabelle 3 erfolgt eine Werteordnung in Gruppenklassen zu 5 U/l. Weiterhin wird eine Differenzierung vorgenommen nach dem Geschlecht, nach den Kriterien 'schwanger' und 'nicht-schwanger' sowie die absolute und die relative Häufigkeit der Klassenbesetzung in Prozent in Bezug auf die Gesamtzahl der Probanden.

Tabelle 4 gibt die synoptische Zusammenstellung univariater Variablen der Serumparaoxonase und deren statistischer Parameter. So werden hier das Alter, die EDTA-stabile Aktivität, die Gesamtaktivität, sowie die hemmbare Aktivität gezeigt.

Anzahl der
Probanden

Abb. 9: Histogramm der Verteilung der EDTA-stabilen Aktivität der Paraoxonase, einschließlich einer Differenzierung nach dem Geschlecht und dem Vorliegen einer Schwangerschaft (Klassenbreite 5 U/l)



KLASSEN- NUMMER	AKTIVITÄT [u/l] [a _{i-1} ; a _i]	KLASSEN- MITTE [u/l]	ABSOLUTE HÄUFIGKEIT					RELATIVE HÄUFIGKEIT					Σ
			♂	♀	♀ _{ges.}	♀ _i	Σ	♂	♀	♀ _{ges.}	♀ _i	Σ	
01	[0, 5)	2,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
02	[5, 10)	7,5	0	5	1	4	5	0	7	3	11	2	2
03	[10, 15)	12,5	6	13	6	7	19	4	18	16	19,5	9	9
04	[15, 20)	17,5	6	12	4	8	18	4	16	11	22,25	8	8
05	[20, 25)	22,5	7	10	2	8	17	5	14	5	22,25	8	8
06	[25, 30)	27,5	24	8	4	4	32	17	11	11	11	15	15
07	[30, 35)	32,5	21	10	6	4	31	15	14	16	11	14,5	14,5
08	[35, 40)	37,5	32	9	8	1	41	23	12	22	3	19	19
09	[40, 45)	42,5	28	5	5	0	33	20	7	13	0	15,5	15,5
10	[45, 50)	47,5	9	0	0	0	9	6	0	0	0	4	4
11	[50, 55)	52,5	7	1	1	0	8	5	1	3	0	4	4
12	[55, 60)	57,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	[60, 65)	62,5	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1

Tab. 3: Die Verteilung der 10^{-3} m EDTA-stabilen Aktivität bei Maltesern in einer Werteordnung in Gruppenklassen zu 5 U/l, einschließlich der Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit der Klassenbesetzung, sowie Differenzierung nach Geschlecht und den Kriterien 'schwanger' und 'nicht-schwanger'.

'ges.' = gesamt

'0' = nicht-schwanger, '1' = schwanger

Tab. 4: Synoptische Zusammenstellung univariater Variablen der Serumpa-oxonase und ihrer statistischen Parameter.

'ges.' = gesamt,

'0' = nicht-schwanger, '1' = schwanger

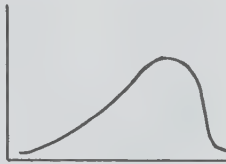
VARIABLE	GRUPPE	FALL- ZAHL	MINI- MUM	MAXI- MUM	MITTEL- WERT X	STANDARD- ABWEICHUNG S
Alter	Σ	214	16	69	31,6	10,8
in	σ	141	18	69	31,9	10,8
Jahren	σ ges.	73	16	60	31,1	10,8
	σ 0	37	16	60	32,2	13,9
	σ 1	36	19	42	29,9	6,0
EDTA-	Σ	214	7,4	61,1	31,3	11,3
stabile	σ	141	11,2	61,1	34,9	9,7
Akti-	σ ges.	73	7,4	51,0	24,3	10,8
vität	σ 0	37	9,0	51,0	28,7	11,6
U/1	σ 1	36	7,4	35,0	19,7	7,9
Gesamt-	Σ	214	26,0	459,8	132,6	89,1
aktivität	σ	141	34,0	393,8	138,2	89,2
U/1	σ ges.	73	26,0	459,8	121,9	88,7
	σ 0	37	26,0	459,8	121,3	98,0
	σ 1	36	34,5	263,6	122,6	79,4
Hemmbar-	Σ	214	11,7	422,6	101,3	87,6
Aktivität	σ	141	11,7	357,2	103,2	87,4
U/1	σ ges.	73	12,7	422,6	97,6	88,7
	σ 0	37	12,7	422,6	92,5	96,9
	σ 1	36	23,9	254,6	102,8	80,5

5.2. Bewertung des Histogramms (Abb. 9)

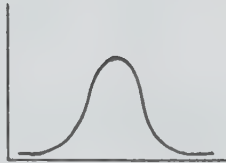
Das Histogramm der Verteilung der EDTA-stabilen Aktivität der Serumparaoxonase des maltesischen Gesamtkollektives zeigt eine linksschiefe Verteilung, mit dem Wert der Schiefe von $-0,1989$.

Zum Vergleich:

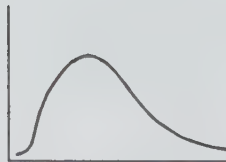
linksschiefe
Verteilung



Normalverteilung



rechtsschiefe
Verteilung



5.3. Prüfung eines linearen Zusammenhangs zwischen den Variablen 'Alter' und 'EDTA-stabile Aktivität'

Bei der Prüfung eines linearen Zusammenhangs zwischen dem Alter und der EDTA-stabilen Aktivität konnte für diese Variablen ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,0246$ ermittelt werden (siehe dazu das SCATTER-Diagramm dieser beiden Variablen in Abb. 10).

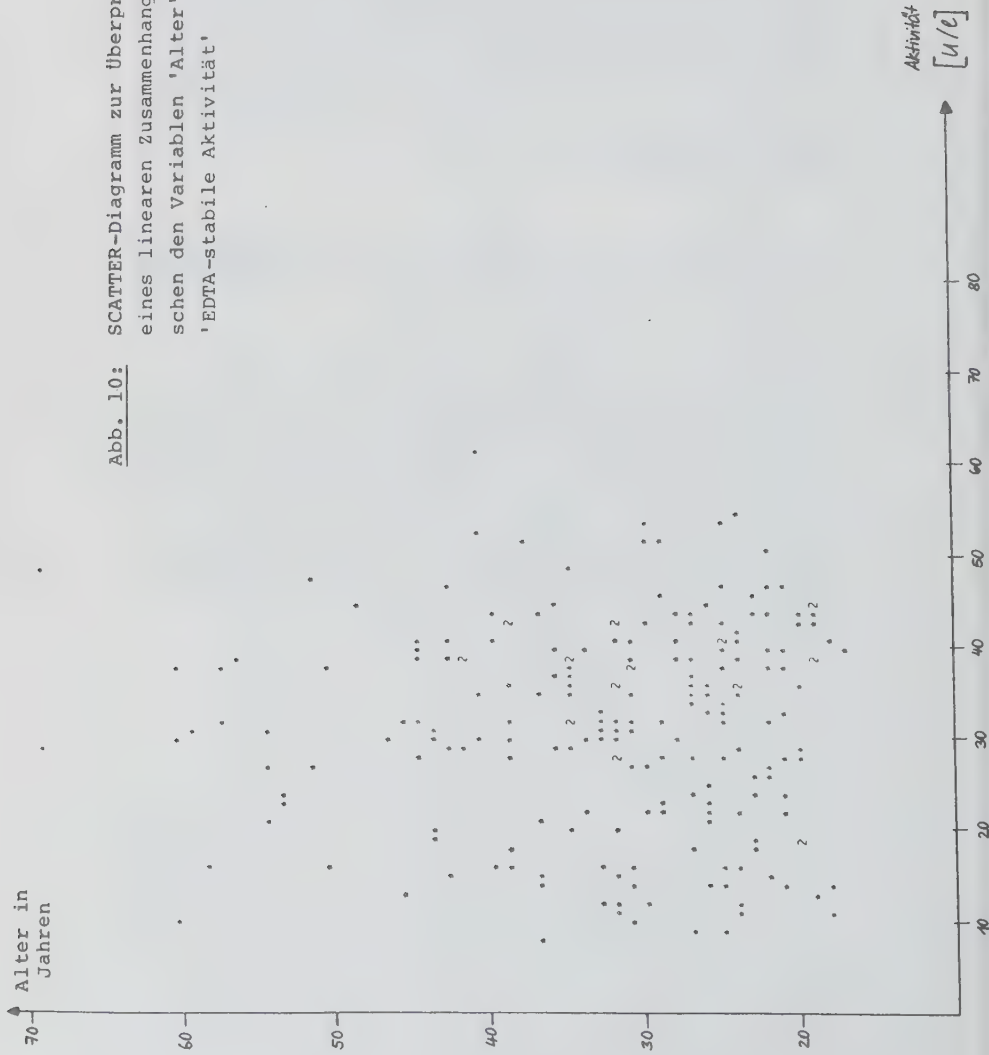
Damit steht fest, daß kein linearer Zusammenhang der beiden Variablen besteht.

5.4. Überprüfung der Abhängigkeit der EDTA-stabilen Aktivität vom Geschlecht

Betrachtet man das Histogramm (Abb. 9) der EDTA-stabilen Aktivität des maltesischen Gesamtkollektives sowie Tabelle 2 und Tabelle 3, insbesondere bei Vergleich der einzelnen Gruppen, so fallen Unterschiede in Bezug auf die Aktivitätsverteilung auf.

Diese Tatsache wird deutlicher, wenn man die Werte der Schiefe der Einzelverteilungen einander gegenüberstellt (siehe Tab. 5).

Abb. 10: SCATTER-Diagramm zur Überprüfung
eines linearen Zusammenhangs zwi-
schen den Variablen 'Alter' und
'EDTA-stabile Aktivität'



Tab. 5: Zusammenstellung der Werte der Schiefe und der daraus resultierenden Verteilungsarten der Verteilung der EDTA-stabilen Aktivität bei den einzelnen Gruppen des maltesischen Kollektives.

'0' = nicht-schwanger, '1' = schwanger

GRUPPE	FALLZAHL	WERT DER SCHIEFE	VERTEILUNGSART
Gesamt-kollektiv	214	- 0,1989	linksschief
Männer	141	- 0,3045	linksschief
Frauen gesamt	73	0,3422	rechtsschief
Frauen 0	37	- 0,1765	linksschief
Frauen 1	36	0,3514	rechtsschief

Diese geschlechts- und graviditätsspezifischen Unterschiede bezüglich der Verteilungsarten der einzelnen Gruppen ließen es sinnvoll erscheinen, die Fragestellung in einem 'Wilcoxon - Mann - Whitney - Test' zu überprüfen.

In diesem Test wird geprüft, ob zwei Stichproben der gleichen Grundgesamtheit entstammen.

Für die Nullhypothese gilt dann:

$$H_0 : F_1(x) = F_2(y)$$

d.h. die beiden Verteilungen sind gleich.

Dieser Test wurde für verschiedene Gruppen des maltesischen Kollektives durchgeführt.

5.4.1. Überprüfung eines Unterschiedes der EDTA-stabilen Aktivität zwischen der Gruppe 'Männer' und 'Frauen (gesamt)' mit Hilfe des 'Wilcoxon-Test'

Der kritische Wert der Standardnormalverteilung (bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 0,1\%$) beträgt für den vorliegenden Wilcoxon-Test 3,29.

Besteht kein Unterschied bezüglich der untersuchten Variablen, so muß für den Prüfwert x gelten: $x \leq 3,29$.

Im vorliegenden Fall ergab sich ein Prüfwert von 6,27.

Daraus folgt:

Es besteht ein Unterschied bezüglich der Variable EDTA-stabile Aktivität zwischen den beiden Kollektiven 'Männer' - 'Frauen (gesamt)', der auf dem 0,1% -Niveau gesichert ist.

5.4.2. Überprüfung eines Unterschiedes der EDTA-stabilen Aktivität zwischen der Gruppe 'Männer' und 'nicht-schwangere Frauen' mit Hilfe des 'Wilcoxon - Test'

Der kritische Wert der Standardnormalverteilung (bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 5\%$) beträgt hier 1,96.

Als Prüfwert ergab sich 2,56.

Daraus folgt:

Es besteht ein Unterschied bezüglich der Variable EDTA-stabile Aktivität zwischen den beiden Kollektiven 'Männer' - 'nicht-schwangere Frauen' der auf dem 5% - Niveau gesichert ist.

5.4.3. Überprüfung eines Unterschiedes der EDTA-stabilen Aktivität zwischen der Gruppe 'Männer' und 'schwangere Frauen' mit Hilfe des 'Wilcoxon-Test'

Für den kritischen Wert der Standardnormalverteilung (bei $\alpha \leq 0,1\%$) gilt hier der Wert 3,29.

Der Prüfwert ergab sich als 7,07.

Daraus folgt:

Es besteht ein Unterschied bezüglich der Variable EDTA-stabile Aktivität zwischen den beiden Kollektiven 'Männer' - 'schwangere Frauen', der auf dem 0,1% - Niveau gesichert ist.

5.4.4. Überprüfung eines Unterschiedes der EDTA-stabilen Aktivität zwischen der Gruppe 'nicht-schwangere Frauen' und 'schwangere Frauen' mit Hilfe des 'Wilcoxon-Test'

Als kritischer Wert der Standardnormalverteilung (bei $\alpha \leq 0,1\%$) gilt hier der Wert 3,29.

Der Prüfwert wurde ermittelt mit $|- 3,327|$.

Daraus folgt:

Es besteht ein Unterschied bezüglich der Variable EDTA-stabile Aktivität zwischen den beiden Kollektiven 'nicht-schwangere Frauen' - 'schwangere Frauen', der auf dem 0,1% - Niveau gesichert ist.

Insgesamt läßt sich feststellen, daß die Nullhypothese $H_0 : F_1(x) = F_2(y)$ für die einzelnen untersuchten Kollektive nicht gilt.

Damit finden sich im untersuchten maltesischen Kollektiv sowohl im Hinblick auf das Geschlecht, als auch auf die Tatsache des Vorliegens einer Schwangerschaft Unterschiede bezüglich der Variable EDTA-stabile Aktivität.

5.5. Überprüfung eines linearen Zusammenhanges zwischen den Variablen 'EDTA-stabile Aktivität' und 'Gesamtaktivität'

Abbildung 11 stellt graphisch im SCATTER-Diagramm das Variablenpaar 'EDTA-stabile Aktivität' und 'Gesamtaktivität' dar.

Der Korrelationskoeffizient wurde mit $r = 0,1933$ ermittelt. Damit ist dieser Wert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 1\%$ von Null verschieden.

Dies bedeutet, daß ein schwach positiver linearer Zusammenhang zwischen den beiden untersuchten Variablen besteht.

Mit anderen Worten ergibt sich bei Messung eines höheren Wertes der Serumpaeroxonase bei Maltesern auch eine höhere EDTA-stabile Aktivität.

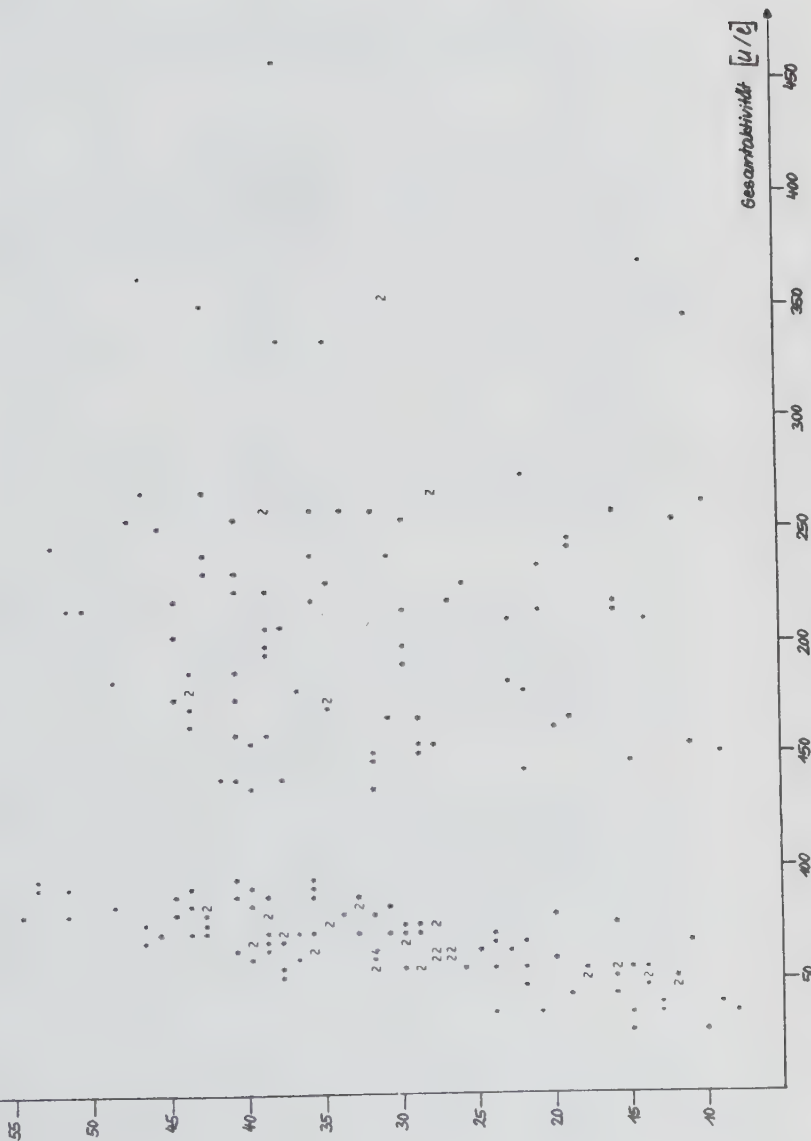
Diese Tatsache gilt jedoch nur für die männliche Gruppe der maltesischen Population, denn eine interessante Aufschlüsselung der Korrelationskoeffizienten dieser beiden Variablen für die einzelnen Gruppen ist in Tabelle 5 dargestellt. Hier zeigt sich bei den Männern ein signifikant von Null verschiedener Korrelationskoeffizient, während bei den nicht-schwangeren und schwangeren Frauen ein nicht signifikant von Null verschiedener Korrelationskoeffizient ermittelt wurde, obgleich dieser wiederum bei den nicht-schwangeren Frauen erheblich größer ist als bei den schwangeren Frauen (bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 1\%$).

Es sei schon an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß die obigen statistischen Ergebnisse nur sehr zurückhaltend interpretiert werden sollten, sind doch für die Aussage einer eindeutigen positiven Korrelation weit höhere Werte für r nötig.

65 — EDTA-stabile
Aktivität [U/l]

Abb. 11:

SCATTER-Diagramm zur Überprüfung eines
linearen Zusammenhangs zwischen den
Variablen 'EDTA-stabile Aktivität' und
'Gesamtaktivität'



Tab. 6: Differenzierung der Korrelationskoeffizienten für das Variablenpaar 'EDTA-stabile Aktivität' und 'Gesamtaktivität' für die Gruppen 'Männer', 'Frauen (gesamt)', 'nicht-schwangere Frauen', 'schwängere Frauen'.

GRUPPE	FALLZAHL	KORRELATIONS- KOEFFIZIENT r (für $\alpha \leq 1\%$)
Männer	141	0,2374
Frauen gesamt	73	0,0619
Frauen 0	37	0,1559
Frauen 1	36	-0,0847

'0' = nicht-schwanger

'1' = schwanger

6. E R G E B N I S D I S K U S S I O N

1961 postulierten ERDÖS und BOGGS die Unterscheidung der menschlichen Serumparaoxonase in zwei Anteile. Der größere Anteil von beiden ist durch den Chelatbildner EDTA hemmbar, der kleinere nicht. Ursächlich bindet EDTA katalytisch notwendige Calcium-Ionen komplex, die der größere Anteil des Enzyms für die Funktion benötigt; danach ist nur noch der kleinere, nicht hemmbare Enzymanteil funktionsfähig.

Für diese Hemmung ist nach HECHTEL (1980) eine Konzentration von 10^{-4} m EDTA notwendig. Die Aktivität lag nach der Hemmung für die Paraoxonasetypen zwischen 20 und 45 U/l.

OMURO (1980) ermittelte bei 35 japanischen Probanden eine EDTA-stabile Aktivität zwischen 2,3 und 37,5 U/l. Das Histogramm zeigte eine annähernde Normalverteilung. Eine Korrelation zwischen Gesamtaktivität und EDTA-stabiler Aktivität konnte er nicht feststellen ($r = + 0,0182$).

HIERONYMUS (1981) ermittelte bei 162 Vietnamesen EDTA-stabile Aktivitäten zwischen 5 und 55 U/l. Das Histogramm zeigte annähernde Normalverteilung mit einem Gipfel bei 35 - 40 U/l. Eine Korrelation zwischen der Serumparaoxonasegesamtaktivität und der EDTA-stabilen Aktivität bestand auch hier nicht.

WAMBACH (1983) fand bei 49 Türken eine EDTA-stabile Aktivität zwischen 0 und 48 U/l. Im Histogramm zeigte sich eine eingipflige, leicht linksschiefe Verteilung. Die Überprüfung der Abhängigkeit zwischen den Variablen Gesamtaktivität und EDTA-stabile Aktivität ergab einen signifikant von Null verschiedenen Wert für r , im Sinne einer Korrelation ($r = + 0,423$).

In der vorliegenden Arbeit wird die statistische Auswertung der nach 10^{-3} m EDTA-Zugabe verbleibenden Serum-paraoxonaseaktivität und deren Verteilungsmuster bei 214 Maltesern, sowie die Differenzierung der einzelnen Gruppen 'Männer', 'Frauen' und 'Schwangere' vorgenommen.

Bei der Ermittlung der Aktivität nach Hemmung mit 10^{-3} m EDTA fanden sich für 214 Seren des maltesischen Kollektives Werte zwischen 7,4 und 61,1 U/l.

Im Histogramm zeigte sich eine linksschiefe Verteilung mit einem Gipfel bei 37,5 U/l (vgl. Abb. 9).

Als bemerkenswert stellten sich jedoch bei differenzierter Betrachtung der einzelnen Gruppenverteilungen (Männer, Frauen gesamt, nicht-schwangere Frauen und schwangere Frauen) unterschiedliche Verteilungen heraus.

So zeigten sich bei Männern und nicht-schwangeren Frauen linksschiefe Verteilungen mit jeweils einem Gipfel bei 37,5 U/l, bei schwangeren Frauen jedoch eine rechtsschiefe Verteilung mit einem breiten Gipfel bei ca. 20 U/l.

Diese Tatsache ließe sich durch ein verändertes Enzymverhalten in der Schwangerschaft erklären; weitergehende Untersuchungen zur besseren Beurteilung erscheinen jedoch ratsam.

Mit Hilfe des sogenannten 'Wilcoxon - Mann - Whitney - Test' konnte darüberhinaus festgestellt werden, daß im untersuchten maltesischen Kollektiv sowohl bezüglich des Geschlechts, als auch bezüglich der Tatsache des Vorliegens einer Schwangerschaft unterschiedliche EDTA-stabile Aktivitäten bestehen.

Bei der Überprüfung eines linearen Zusammenhangs zwischen dem Alter und der EDTA-stabilen Aktivität ergab sich keinerlei Hinweis auf einen solchen.

Hingegen zeigte sich bei der Überprüfung eines linearen Zusammenhangs zwischen den Variablen 'EDTA-stabile Aktivität' und 'Gesamtaktivität' ein schwach positiver Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen für die männlichen Probanden des maltesischen Kollektives. Dies galt nicht für die weiblichen nicht-schwangeren und weiblichen schwangeren Probanden.

Eine genauere Interpretation dieses Zusammenhangs sollte jedoch zurückhaltend und mit Vorsicht unternommen werden.

Es sei abschließend darauf hingewiesen, daß das Histogramm der Abbildung 9 zur Verteilung der EDTA-stabilen Aktivität der Serumparaoxonase im maltesischen Gesamtkollektiv bezüglich der linksschiefen Verteilungsart Ähnlichkeit zu der von WAMBACH (1983) bei 49 Türken ermittelten aufweist.

7. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 214 Seren eines maltesischen Kollektives wurde mittels des photometrischen Tests nach KRISCH (1968) das Verteilungsmuster der nach Hemmung mit 10^{-3} m EDTA gemessenen Serumparaoxonase ermittelt.

Dabei zeigte sich eine linksschiefe Verteilung der EDTA-stabilen Aktivität für das Gesamtkollektiv, das Einzelkollektiv 'Männer' und 'nicht-schwangere Frauen'. Für die schwangeren Frauen resultierte eine rechtsschiefe Verteilung.

Weiterhin konnte bezüglich der Variable 'EDTA-stabile Aktivität' eine Geschlechts- und Graviditätsabhängigkeit, jedoch keine Altersabhängigkeit festgestellt werden.

Bezüglich der Variable 'EDTA-stabile Aktivität' und 'Gesamtaktivität' konnte für die männlichen Probanden ein schwach positiver Zusammenhang hergestellt werden.

Es erschien sinnvoll, besonders was die unterschiedlichen Verteilungsmuster der einzelnen Gruppen einerseits und die unterschiedlichen geschlechts- und graviditätsabhängigen EDTA-stabilen Aktivitäten andererseits betrifft, weitergehende Untersuchungen an einem größeren Untersuchungsgut durchzuführen.

8. L I T E R A T U R

ALDRIDGE, W.N.:

Serumesterases: 1. Two types of esterases (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl-acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination.

Biochem. J. 53, 110 (1953)

ALDRIDGE, W.N.:

Serumesterases: 2. An enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera.

Biochem. J. 53, 117 (1953)

BAKER, J.R.:

Die Rassen der Menschheit

Deutsche Verlagsanstalt, Stuttgart, 1976

DUMBACH, J.:

Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen Serumparoxonase (EC 3.1.1.2.).

Dissertation, Erlangen 1976

ERDÖS, E.C.; BOGGS, L.E.:

Hydrolysis of paraoxon in mammalian blood

Nature 190, 716 (1961)

FORTH, W.; HENSCHLER, D.; RUMMEL, W.:

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
2. A.

Bibliographisches Institut - Wissenschaftsverlag

Mannheim, Wien, Zürich, 1977

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M.; RABAST, U.;

LINDORF, H.H.:

Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-Cholinesterasen mit E 600 (0,0-Diäthyl-0-(p-nitrophenyl)-phosphat). Arch. Toxikol. 25, 223 (1969)

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M.; BAUMGARTNER, W.;

PETENYI, M.; BURGIS, H.; LINDORF, H.H.; METZNER, H.:

Korrelation zwischen der unterschiedlichen Vergiftbarkeit der Serum-Cholinesterase durch E 600 und der Aktivität des E 600-spaltenden -Enzym-Systems in menschlichen Seren.

Hoppe Seylers Z. physiolog. Chem. 353, 217 (1972)

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M.; PETENYI, M.; FLÜGEL,

M.; BURGIS, H.; DIETZEL, B.; NIRSCHL, H.; RENNER, O.:

Zur Spezifität der menschlichen Serum-Paraoxonase.

Hoppe Seylers Z. physiolog. Chem. 354, 337 (1973)

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M.; HOMMEL, G.;

DUMBACH, J.:

On the genetics of human serum-paraoxonase (EC 3.1.1.2.).

Human Genetics 50, 313 (1979)

GLOWATZKI, G.:

Die Rassen der Menschheit

Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart, 1976

HECHTEL, R.:

Die Hemmung der menschlichen Serum-Paraoxonase durch EDTA.

Dissertation, Erlangen, 1980

HIERONYMUS, C.:

Prüfung einer Korrelation zwischen EDTA-hemmbarer und nicht hemmbarer Serum-Paraoxonaseaktivität bei 162 Vietnamesen.

Dissertation, Erlangen, 1981

KOLLEGIUM BIOMATHEMATIK (Hrsg.):

Biomathematik für Mediziner; 2.A.

Heidelberger Taschenbücher, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1976

KRISCH, K.:

Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenyl-phosphat durch menschliches Serum.

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 6, 41 (1968)

KUSCHINSKI, G.; LÜLLMANN, H.:

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; 8.A.

Thieme, Stuttgart, 1978

LUNDMAN, B.:

Geographische Anthropologie

G. Fischer, Stuttgart, 1967

OMURO, O.:

Serum-Paraoxonase-Polymorphismus in Japan.

Dissertation, Erlangen, 1980

PLAYFER, J.R.; ECE, L.C.; BULLEN, M.E.; EVANS, A.P.:

Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity.

J. med. Genet. 13, 337 (1976)

POORE, R.E.; NEAL, R.A.:

Evidence for extrahepatic metabolism of parathion.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 23, 759 (1972)

LAJTA, H.:

Malta, 6.A.

Polyglott-Verlag, München, 1980/81

SCHIMMEL, M.:

'Verteilung der Serumparaoxonaseaktivität bei Maltesern'

Dissertation in Vorbereitung, Erlangen

SCHMIDT-MATTHIESEN, H.:

Gynäkologie und Geburtshilfe; 4.A.

F. K. Schattauer, Stuttgart, 1979

SCHWIDETZKI, I.:

Grundlagen der Rassensystematik.

Bibliographisches Institut - Wissenschaftsverlag,

Mannheim, Wien, Zürich, 1974

WAMBACH, V.:

Erste Untersuchungen zur Verteilung der Serum-Paraoxonase-Aktivität bei Türken.

Dissertation, Erlangen, 1983

ZECH, R.; ZÜRCHER, K.:

Organophosphate splitting serum-enzymes in different mammals.

Comp. Biochem. Physiol. (B) 48, 427 (1974)

Herrn Prof. Dr. H.-B. Wuermeling, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin, danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an seinem Institut und für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, ihre große Hilfsbereitschaft und die zu jeder Zeit freundliche Betreuung.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. C. Duhme, der mir bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse sehr geholfen hat.

Danken möchte ich auch dem Medical Director der Blood Bank of Floriana, Dr. P. Farrugia, sowie Dr. Rondiak und Dr. Bussutil, die mir bei meinem Aufenthalt in Malta jede nur erdenkliche Hilfe in außergewöhnlicher Gastfreundschaft zukommen ließen.

Allen Angehörigen des Instituts für Rechtsmedizin der Universität Erlangen und auch den Angehörigen der Blood Bank of Floriana danke ich für ihr freundliches Entgegenkommen und für das gute Arbeitsklima.

Lebenslauf

Personalien: Thomas Langer
geb. 5. Dezember 1954 in Gerolzhofen/Ufr.
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Dr. med. Wilhelm Langer
Arzt für Allgemeinmedizin
Hildegard Langer, geb. Riedel

Schule: 1961-1965 Volksschule Hans Herrmann und Volksschule St. Wolfgang in Regensburg
1965-1974 Goethe-Gymnasium Regensburg
1974 Abitur

Tätigkeiten: September 1974 - Oktober 1975 ziviler Ersatzdienst beim Bayerischen Roten Kreuz Regensburg
Wintersemester 1975/76 Studium der Chemie an der Universität Regensburg
Mai 1976 - Oktober 1977 Tätigkeit als Krankenpflegehelfer in der Städtischen Kinderklinik Regensburg und Rheumazentrum Bad Abbach des Bayerischen Roten Kreuz

Studium: Wintersemester 1977/78 Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität Erlangen-Nürnberg
August 1979 : Ärztliche Vorprüfung
August 1980 : Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August 1982 : Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Oktober/November 1983: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
30.11. 1983 : Erteilung der Approbation als Arzt
Seit Dezember 1983 Tätigkeit als Assistenzarzt der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses St. Josef, Regensburg

